



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



Veröffentlichungsnummer: **0 534 445 A1**

12

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

21 Anmeldenummer: 92116415.8

51 Int. Cl.<sup>5</sup>: **A61K 31/685**

22 Anmeldetag: 24.09.92

30 Priorität: 27.09.91 DE 4132344

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
31.03.93 Patentblatt 93/13

84 Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU MC  
NL PT SE

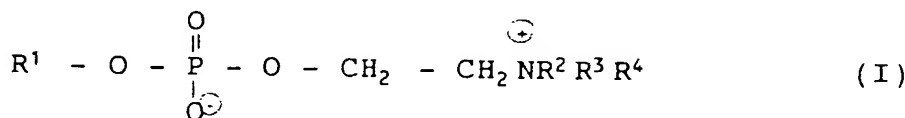
71 Anmelder: Max-Planck-Gesellschaft zur  
Förderung der Wissenschaften e.V.  
Bunsenstrasse 10  
W-3400 Göttingen(DE)

72 Erfinder: Eibl, Hansjörg, Prof. Dr.  
Heinrich-Deppe-Ring 22  
W-3406 Bovenden-Eddigehausen(DE)  
Erfinder: Unger, Clemens, Dr.  
Herzberger Landstrasse 2 b  
W-3400 Göttingen(DE)  
Erfinder: Engel, Jürgen, Prof. Dr.  
Erlenweg 3  
W-8755 Alzenau(DE)

74 Vertreter: Huber, Bernhard, Dipl.-Chem. et al  
Patentanwälte H. Weickmann, Dr. K. Fincke  
F.A. Weickmann, B. Huber Dr. H. Liska, Dr. J.  
Prechtel Kopernikusstrasse 9 Postfach 86 08  
20  
W-8000 München 86 (DE)

54 Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels zur oralen oder topischen Verabreichung bei der Behandlung von Leishmaniasis.

57 Die Erfindung betrifft ein neues Arzneimittel zur oralen oder topischen Verabreichung bei der Behandlung von Protozoenerkrankungen, insbesondere der Leishmaniasis, das als Wirkstoff eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel I



worin R<sup>1</sup> ein gesättigter oder einfach oder mehrfach ungesättigter Kohlenwasserstoffrest mit 12 bis 20 C-Atomen ist und R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff, eine C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylgruppe, eine C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkylgruppe oder eine C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Hydroxyalkylgruppe sind, wobei zwei der Reste R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> miteinander eine C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylengruppe bilden können, die gegebenenfalls mit einer -O-, -S- oder NR<sup>5</sup>-Gruppe substituiert sein kann, worin R<sup>5</sup> Wasserstoff, eine C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylgruppe, eine C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkylgruppe oder eine C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Hydroxyalkylgruppe ist, sowie gegebenenfalls übliche pharmazeutische Hilfs-, Verdünnungs-, Träger- oder/und Füllstoffe enthält.

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels zur oralen oder topischen Verabreichung bei der Behandlung von Protozoenerkrankungen, insbesondere der Leishmaniasis.

Die Leishmaniasis ist eine Bezeichnung für verschiedene Tropenkrankheiten, welche durch Flagellaten der Gattung *Leishmania* hervorgerufen und durch verschiedene blutsaugende Insekten übertragen werden.

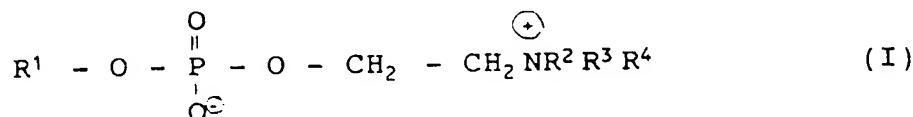
Die Erscheinungsformen der Leishmaniasis können viszeral (Kala-Azar), mukokutan (amerikanische Leishmaniasis) oder kutan (Aleppobeule oder diffuse Hautleishmaniasis) sein. Die Inkubationszeit beträgt Wochen bis Monate. Insbesondere bei der Kala-Azar und der amerikanischen Leishmaniasis wird in unbehandelten Fällen eine sehr hohe Mortalitätsrate beobachtet.

Die heute verwendeten therapeutischen Mittel zur Behandlung von Leishmaniasis sind fünfwertige Antimon-Verbindungen (z.B. Natriumstibogluconat) und aromatische Diamidine. Ein Nachteil dieser Medikamente besteht jedoch darin, daß sie starke Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen aufgrund ihrer hohen Toxizität verursachen. Ferner gibt es bereits *Leishmania*-Stämme, die Antimon-resistent sind.

Croft et al. (Biochem.Pharmacol. 36 (1987), S. 2633-2636) beschreiben Experimente, in denen die Wirksamkeit von Alkylphosphocholinen gegen *Leishmania donovani* untersucht wird. Es wurde die Wirkung von Alkylphosphocholinen mit der Wirkung des Standardtherapeutikums Natriumstibogluconat (Pentostam) bei subkutaner Verabreichung getestet. Dabei wurde gefunden, daß Alkylphosphocholine, insbesondere C<sub>22</sub>-Alkylphosphocholine, eine Aktivität gegen *Leishmania* zeigten. Es wurde aber auch festgestellt, daß die Alkylphosphocholine, insbesondere Hexadexylphosphocholin, eine hohe Toxizität gegenüber den Versuchstieren, insbesondere gegen Makrophagen, bei therapeutisch wirksamen Dosierungen zeigten, so daß sie bei subkutaner Verabreichung keine echte Alternative zur bekannten Therapie mit Natriumstibogluconat zeigen.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es somit, ein Arzneimittel gegen Protozoenerkrankungen, insbesondere Leishmaniasis bereitzustellen, bei dem die Nachteile des Standes der Technik, insbesondere hinsichtlich der schweren Nebenwirkungen zumindestens teilweise beseitigt sind.

Die erfindungsgemäße Aufgabe wird gelöst durch ein Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels zur oralen oder topischen Verabreichung bei der Behandlung von Protozoenerkrankungen, insbesondere der Leishmaniasis, das als Wirkstoff eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel I



worin R<sup>1</sup> ein gesättigter oder einfach oder mehrfach ungesättigter Kohlenwasserstoffrest mit 12 bis 20 C-Atomen ist und R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff, eine C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylgruppe, eine C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkylgruppe oder eine C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Hydroxyalkylgruppe sind, wobei zwei der Reste R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> miteinander eine C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylengruppe bilden können, die gegebenenfalls mit einer -O-, -S- oder NR<sup>5</sup>-Gruppe substituiert sein kann, worin R<sup>5</sup> Wasserstoff, eine C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylgruppe, eine C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkylgruppe oder eine C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Hydroxyalkylgruppe ist, sowie gegebenenfalls übliche pharmazeutische Hilfs-, Verdünnungs-, Träger- oder/und Füllstoffe enthält.

In der allgemeinen Formel I kann R<sup>1</sup> verzweigt oder geradkettig sein. Vorzugsweise ist R<sup>1</sup> ein geradkettiger Kohlenwasserstoffrest mit 16 bis 20 C-Atomen, insbesondere ein Hexadecyl-, Octadecyl-, Oleyl-, Elaidyl-, Eicosyl- oder Eicosenyl-cis-(ω-9)rest. Besonders bevorzugt ist R<sup>1</sup> ein Hexadecyl- oder Octadecylrest.

Beispiele für geeignete Reste R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> in der Formel I sind etwa Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Butyl- und Pentylreste, Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl- und Cyclohexylreste, Hydroxymethyl-, Hydroxyethyl- und Hydroxypropylreste. Zwei der Reste R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> können beispielsweise eine Pyrrolidin-, eine Piperidin- oder eine Morpholingroupe bilden. Vorzugsweise ist mindestens einer der Reste R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> von Wasserstoff verschieden, besonders bevorzugt sind alle 3 Reste von Wasserstoff verschieden.

Beispiele für bevorzugte Reste R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> sind Methyl-, Ethyl-, Hydroxyethyl- und C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkylreste. Wenn einer von R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> ein Cycloalkylrest ist, dann sind die anderen beiden Reste vorzugsweise Methylreste. Besonders bevorzugt sind die Reste R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> unabhängig voneinander Methyl- oder Ethylreste. Am meisten bevorzugt ist, wenn R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> Methylreste sind, so daß eine besonders bevorzugte Verbindungsklasse, die zur Herstellung eines Mittels gegen Protozoenerkrankungen, insbesondere der Leishmaniasis, geeignet ist, Alkylphosphocholine darstellen.

Überraschenderweise wurde festgestellt, daß Verbindungen der allgemeinen Formel I bei oraler oder topischer Applikation keine meßbaren Nebenwirkungen und eine sehr viel höhere Aktivität als Natriumstibogluconat zeigten. Die erfindungsgemäßen Arzneimittel stellen die ersten oralen Therapieformen für Leishmaniasiserkrankungen überhaupt dar und zeigen in der Leber und insbesondere auch in der Milz eine ganz erheblich bessere Wirkung als Pentostam, ein weltweit verwendetes Standardtherapeutikum.

In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung enthält das orale oder topische Therapeutikum zusätzlich 1 oder mehrere Alkylglycerine der allgemeinen Formel II



worin einer der Reste  $\text{R}^6$  und  $\text{R}^7$  eine Alkylgruppe mit 2 bis 12 C-Atomen und der andere Rest ein Wasserstoffatom bedeutet. Vorzugsweise wird ein Alkylglyceringemisch verwendet, das Nonyl- bzw. Octylglycerin, Hexyl- bzw. Penylglycerin und Propyl- bzw. Ethylglycerin sowie gegebenenfalls Wasser enthält.

Das erfindungsgemäße Arzneimittel enthält in einer Dosierungseinheit vorzugsweise 5 bis 2000 mg, besonders bevorzugt 10 bis 500 mg von einer oder mehrerer Verbindungen der allgemeinen Formel I. Für die topische Applikation enthält das erfindungsgemäße Arzneimittel vorzugsweise 5 bis 200 mg von einer oder mehreren Verbindungen der allgemeinen Formel I pro ml eines Alkylglycerins der Formel II bzw. eines entsprechenden Alkylglyceringemisches.

Für die orale Applikation wird das erfindungsgemäße Arzneimittel vorzugsweise als Trinklösung mit einer Tagesdosis zwischen 1 und 10 mg/kg von einer oder mehrerer Verbindungen der allgemeinen Formel I formuliert.

Die Herstellung eines erfindungsgemäßen oralen Arzneimittels kann andererseits auch erfolgen, indem man eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel I mit üblichen physiologisch verträglichen Füll-, Träger-, Verdünnungs- oder/und Hilfsstoffen bei Temperaturen zwischen 20 und 120°C vermischt bzw. homogenisiert und gegebenenfalls die so erhaltene Mischung zur Herstellung von Zubereitungen, die pro Dosierungseinheit 10 bis 800 mg von Verbindungen der Formel I enthalten, in Hohlzellen entsprechender Größe ausgießt oder in Kapseln entsprechender Größe abfüllt oder granuliert und dann gegebenenfalls unter Zusatz von weiteren üblichen Hilfsstoffen zu Tabletten verpreßt. Der Wirkstoff kann beispielsweise mit einem oder mehreren der folgenden Hilfsstoffe: Stärke, Cellulose, Lactose, Formalin-Kasein, modifizierte Stärke, Magnesiumstearat, Calciumhydrogenphosphat, hochdisperse Kieselsäure, Talkum und Phenoxyethanol vermischt werden. Die erhaltene Mischung kann gegebenenfalls mit einer wäßrigen Lösung, die als Bestandteil beispielsweise Gelatine, Stärke, Polyvinylpyrrolidon, Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymerisat oder/und Polyoxyethylensorbitanmonooleat enthält, granuliert und das Granulat gegebenenfalls mit einem oder mehreren der oben genannten Hilfsstoffe homogenisiert werden. Anschließend kann diese Mischung zu Tabletten verpreßt oder in Kapseln abgefüllt werden, wobei die Kapseln oder Tabletten pro Dosierungseinheit jeweils 10 bis 800 mg Wirkstoff enthalten.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform wird der Wirkstoff mit Sojalecithin sowie gegebenenfalls 0,1 bis 0,5 Gewichtsteilen Phenoxyethanol (bezogen auf 1 Gewichtsteil des Wirkstoffs) bei Temperaturen zwischen 33 bis 37°C in geschmolzenem Hartfett suspendiert und homogenisiert und anschließend wird die Mischung in Hohlzellen ausgegossen, wobei eine Dosierungseinheit 10 bis 800 mg des Wirkstoffs enthält.

Ferner kann man den Wirkstoff bei einer Temperatur zwischen 50 und 120°C, gegebenenfalls in Gegenwart eines oder mehrerer Emulgatoren oder/und 0,1 bis 0,5 Gewichtsteilen Phenoxyethanol (bezogen auf 1 Gewichtsteil des Wirkstoffs) mindestens einem der folgenden Stoffe homogenisieren: Paraffin, Vaseline, aliphatischer Alkohol mit 12 bis 25 C-Atomen, Sorbitanmonopalmitat, aliphatische Monocarbonsäure mit 15 bis 20 C-Atomen, Polyoxyethylenpolyolfettsäureester. Gegebenenfalls kann die erhaltene Mischung unter Zusatz eines mehrwertigen niederen (vorzugsweise  $\text{C}_2\text{-C}_3$ ) aliphatischen Alkohols (z.B. Ethylenglykol, Diethylenglykol, Propylenglykol, Dipropylenglykol und insbesondere Glycerin) emulgiert werden.

Andererseits kann der Wirkstoff gegebenenfalls in Gegenwart von 0,1 bis 0,5 Gewichtsteilen Phenoxyethanol (bezogen auf 1 Gewichtsteil des Wirkstoffs) sowie gegebenenfalls in Anwesenheit eines Emulgators bei Temperaturen zwischen 30 und 100°C aufgelöst und gegebenenfalls die so erhaltene Lösung mit soviel Wasser oder Pflanzenöl aufgefüllt werden, daß die Endlösung 0,1 bis 5 Gew.-% an Wirkstoff enthält.

Der Wirkstoff kann auch zusammen mit einem Alkylglycerin der allgemeinen Formel II oder einem Gemisch solcher Alkylglycerine sowie gegebenenfalls Wasser vermischt werden, wobei man vorzugsweise 1 bis 30 Gewichtsteile Alkylglycerin der Formel II bzw. eines entsprechenden Alkylgemisches und gegebenenfalls 1 bis 30 Gewichtsteile Wasser, jeweils bezogen auf 1 Gewichtsteil Wirkstoff gemäß allgemeiner Formel I, verwendet.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch die Verwendung von einer oder mehrerer Verbindungen der allgemeinen Formel I als Wirkstoff für ein orales oder topisches Mittel zur Behandlung von Protozoenerkrankungen, insbesondere der Leishmaniasis. Dabei kann das Mittel, insbesondere für topische Applikationen, zusätzlich ein oder mehrere Alkylglycerine der allgemeinen Formel II enthalten.

Schließlich betrifft die Erfindung auch ein Verfahren zur Behandlung von Protozoenerkrankungen, insbesondere der Leishmaniasis, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß man ein erfindungsgemäß hergestelltes Arzneimittel topisch oder oral verabreicht.

Die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I ist für Hexadecylphosphocholin in den Beispielen genau beschrieben. Weitere Methoden zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I sind z.B. in DE-A 27 52 125, DE-A 36 41 379, DE-A 36 41 491, DE-A 40 13 632, DE-A 36 41 377, der darin zitierten Literatur oder in früheren Patentanmeldungen und -schriften der gleichen Anmelderin beschrieben. Auf diese Literatur wird für die vorliegende Patentanmeldung ausdrücklich Bezug genommen.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel werden bevorzugt zur Behandlung der Leishmaniasis eingesetzt. Weitere Protozoenerkrankungen, die durch das erfindungsgemäße Mittel behandelt werden können, sind etwa Malaria, Trypanosomiasis, Toxoplasmose, Babesiose, Amöbenruhr und Lambliose. Insbesondere sind die erfindungsgemäßen Mittel für solche Erkrankungen geeignet, bei denen die Erreger in Organen wie etwa der Leber, Milz oder Niere vorhanden sind.

Die Erfindung soll weiter durch die folgenden Beispiele verdeutlicht werden.

#### Beispiel 1

#### Herstellung von Hexadecylphosphocholin • H<sub>2</sub>O

##### a) Hexadecylphosphoethanolamin (Phosphorylierung, Ringschluß und Ringöffnung)

Hexadecanol (1 Mol, 243 g) und Triethylamin (1,8 Mol, 180 g) werden in 1,5 l THF (Tetrahydrofuran) gelöst und tropfenweise zu einer stark gerührten Lösung von Phosphoroxychlorid (1,2 Mol, 184 g) in 120 ml THF so zugegeben, daß die Temperatur im Reaktionsgefäß (Dreihals, 5 l, mit Tropftrichter, Thermometer und Rührer) 10 °C nicht übersteigt. Zur Beschleunigung des Vorgangs wird das Reaktionsgefäß mit einer Eis-Kochsalzmischung gekühlt. Unmittelbar nach dem Eintropfen ist die Reaktion abgeschlossen (Nachweis über DSC in Ether: Rf-Werte von 0,8 für das Ausgangsprodukt, von 0,0 für das Reaktionsprodukt nach Hydrolyse mit Wasser).

Man entfernt das Eisbad und tropft in das Reaktionsgemisch unter starkem Rühren eine Lösung von Ethanolamin (1,5 Mol, 92 g) und Triethylamin (1,8 Mol, 180 g) in 1 l Dioxan so ein, daß die Temperatur im Reaktionsgefäß auf 65 bis 70 °C steigt. Dann ist die Ringbildung abgeschlossen (Nachweis durch DSC in Ether: Rf-Wert von 0,2). Man filtriert von ausgefallenem Triethylaminhydrochlorid noch warm ab und versetzt das Filtrat bei 40 bis 50 °C mit 1,5 l 2N Ameisensäure. Nach 15 Minuten ist die Ringöffnung abgeschlossen (Nachweis durch DSC in Ether: Rf-Wert 0,0; DSC in Chloroform/Methanol/Essigsäure/Wasser 100:60:20:5 per Vol.: Rf-Wert 0,8). Man kühlt auf -20 °C und filtriert vom Niederschlag ab, der aus weitgehend reinem Hexadecylphosphoethanolamin besteht. Bei leichten Verunreinigungen wird eine chromatographische Reinigung angeschlossen. Mikroanalyse (MG 365,50):

ber. (%)	C 59,15	H 11,03	N 3,83	P 8,48
gef. (%)	59,01	10,95	3,79	8,31

#### Methylierung von Hexadecylphosphoethanolamin

Die nach Beispiel 1 erhaltenen Kristalle werden ohne weitere Reinigung in 1,2 l 2-Propanol und 0,4 l Dichlormethan aufgenommen. Man versetzt die Suspension der Kristalle unter starkem Rühren mit Kaliumcarbonat (4 Mol, 560 g) in 1 l Wasser. Das zweiphasige Reaktionsgemisch wird mit Dimethylsulfat (4 Mol, 500 g) tropfenweise und unter Rühren so versetzt, daß die Temperatur 40 °C nicht übersteigt. Die Reaktion

ist 60 Minuten nach dem Eintropfen beendet (Nachweis durch DSC in Chloroform/Methanol/25 %igem Ammoniak 50:50:5 per Vol.: Rf-Wert 0,3). Nach Phasenseparation bei 20 °C enthält die obere Phase das Produkt. Man entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer unter Vakuum und chromatographiert den viskosen Rückstand an Kieselgel (Merck Art. 7733, Kieselgel 60, Korngröße 0,2 bis 0,5 mm).

## Chromatographie

Kieselgel, 2 kg, werden mit Chloroform/Methanol/25 %igem Ammoniak (200/15/1 per Vol.) versetzt und in eine Chromatographiesäule gefüllt. Man löst das viskose Öl in 800 ml des obigen Lösungsmittelgemisches und gibt das Rohprodukt auf die Säule (unlösliche Anteile werden vorher abfiltriert). Man eluiert mit Fließmitteln steigender Polarität bis die Verunreinigung ausgewaschen sind. Das Produkt wird schließlich mit Chloroform/Methanol/25 %igem Ammoniak (50/50/5 per Vol.) eluiert. Die vereinigten Eluate werden einrotiert und mit Toluol das restliche Wasser entfernt. Der Rückstand wird in 600 ml Dichlormethan aufgenommen und mit 4 l Aceton versetzt. Die bei -20 °C abgeschiedenen Kristalle werden mit kaltem Aceton gewaschen, dann mit Pentan und im Vakuum getrocknet. Die Ausbeute an reinem Hexadecylphosphocholin beträgt 250 g (ca. 70 % bezogen auf Hexadecylglycerin).

Mikroanalyse (MG 407,58):

ber. (%):	C 59,27	H 11,37	H 3,29	P 7,28
gef. (%):	58,98	11,31	3,21	7,11

## Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen

### Beispiel für eine Lösung:

25 g 1-n-Propyloxy-2,3-Propandiol, 12,5 g 1-n-Hexyloxy-2,3-propandiol, 12,5 g 1-n-Nonyloxy-2,3-propandiol, 44 g Wasser und 1 g Phenoxyethanol werden gemischt und 5 g Hexadecylphosphocholin in dieser Mischung gelöst. Die Lösung wird durch Filtration über geeignete Filter von sichtbaren Partikeln befreit.

1 g Lösung enthält 50 mg Hexadecylphosphocholin.

### Beispiel für eine Salbe:

5 g Hexadecylphosphocholin werden in 35 g dickflüssigem Paraffin suspendiert, 30 g emulgierender Cetylstearylalkohol und 30 g weiße Vaseline werden zugesetzt und geschmolzen. Diese Schmelze wird bis zum Erkalten gerührt. Eine homogene Wirkstoffverteilung wird durch Bearbeitung der erkalteten Schmelze mittels eines geeigneten Homogenisiergerätes (z.B. Dreiwalzenstuhl) erreicht.

1 g der hydrophilen Salbe enthält 50 mg Hexadecylphosphocholin.

### Beispiel für eine Emulsion:

11,83 g 1-n-Propyloxy-2,3-propandiol, 5,91 g 1-n-Hexyloxy-2,3-propandiol, 5,91 g 1-n-Nonyloxy-2,3-propandiol, 20,35 g Wasser und 1,0 g Phenoxyethanol werden gemischt und 5 g Hexadecylphosphocholin in dieser Mischung gelöst. Auf einem Wasserbad werden 30 g weiße Vaseline, 15 g Cetylalkohol und 5 g Sorbitanmonopalmitat geschmolzen, auf 70 °C erwärmt und die ebenfalls auf 70 °C erwärmte Wirkstofflösung mit Hilfe eines hochtourigen Dispergiergerätes in der Fettphase emulgiert. Anschließend wird unter Rühren die Creme auf 30 °C abgekühlt.

1 g Wasser-in-Öl-Creme enthält 50 mg Hexadecylphosphocholin.

### Beispiel für Kapseln:

1,25 kg Hexadecylphosphocholin werden in 5 kg Chloroform gelöst und in dieser Lösung 1,25 kg Aerosil suspendiert. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Die trockene Masse wird durch ein 1 mm-Sieb gegeben und noch einmal im Vakuum bei 30 °C getrocknet, um letzte Lösungsmittelrückstände zu entfernen. Dieses Granulat wird in bekannter Weise auf einer geeigneten Kapselmaschine in Gelatine Hartkapseln der Größe 00 zu 500 mg abgefüllt.

Eine Kapsel enthält 250 mg Hexadecylphosphocholin.

Beispiele für weitere Wirkstoffe

Beispiel 2

5

Octadecylphosphocholin	
$C_{23}H_{50}NO_4P$	MG 435.630

10

Beispiel 3

15

Oleylphosphocholin	
$C_{23}H_{48}NO_4P$	MG 433.614

20 Beispiel 4

25

Elaidylphosphocholin	
$C_{23}H_{48}NO_4P$	MG 433.614

Beispiel 5

30

Hexadecylphospho-(N,N-dimethyl-N-ethyl)ethanolamin	MG 421.603
--	------------

35

Beispiel 6

40

Octadecylphospho-(N,N-dimethyl-N-ethyl)ethanolamin	MG 449.657
--	------------

Beispiel 7

45

Oleylphospho-(N,N-dimethyl-N-ethyl)ethanolamin	MG 447.641
--	------------

50

Beispiel 8

55

Elaidylphospho-(N,N-dimethyl-N-ethyl)ethanolamin	MG 447.641
--	------------

## Beispiel 9

5

Hexadecylphospho-(N-cyclopropyl-N.N-dimethyl)-ethanolamin	
$C_{23}H_{48}NO_4P$	MG 433.614

## Beispiel 10

10

Hexadecylphospho-(N-cyclobutyl-N.N-dimethyl)-ethanolamin	
$C_{24}H_{50}NO_4P$	MG 447.641

15

## Beispiel 11

20

Hexadecylphospho-(N-cyclopentyl-N.N-dimethyl)-ethanolamin	
$C_{25}H_{52}NO_4P$	MG 461.668

25

## Beispiel 12

30

Hexadecylphospho-(N.N-dimethyl-N-hydroxyethyl)-ethanolamin	
$C_{22}H_{48}NO_5P$	MG 437.602

## 35 Beispiel 13

40

Hexadecylphospho-(N-methyl)-pyrrolidino-ethylester	
$C_{23}H_{48}NO_4P$	MG 433.614

## Beispiel 14

45

Octadecylphosphoh-(N.N-diethyl-N-methyl)-ethanolamin	
$C_{25}H_{54}NO_4P$	MG 463.684

50

## Beispiel 15

55

Octadecylphospho-(N-cyclopropyl-N.N-dimethyl)-ethanolamin	
$CH_{25}H_{52}NO_4P$	MG 461.668

## Beispiel 16

5

Octadecylphospho-(N-cyclobutyl-N.N-dimethyl)-ethanolamin	
$C_{26}H_{54}NO_4P$	MG 475.695

10

## Beispiel 17

15

Octadecylphospho-(N-cyclopentyl-N.N-dimethyl)-ethanolamin	
$C_{27}H_{56}NO_4P$	MG 489.722

## Beispiel 18

20

Octadecylphospho-(N.N-dimethyl-N-hydroxyethyl)-ethanolamin	
$C_{24}H_{52}NO_5P$	MG 465.656

25

## Beispiel 19

30

Octadecylphospho-(N-methyl)-pyrrolidino-ethylester	
$C_{25}H_{52}NO_4P$	MG 461.668

35

## Beispiel 20

40

Oleylphospho-(N.N-diethyl-N-methyl)-ethanolamin	
$C_{25}H_{52}NO_4P$	MG 461.668

## Beispiel 21

45

Oleylphospho-(N-cyclopropyl-N.N-dimethyl)-ethanolamin	
$C_{25}H_{50}NO_4P$	MG 459.652

50

## Beispiel 22

55

Oleylphospho-(N-cyclopentyl-N.N-dimethyl)-ethanolamin	
$C_{27}H_{54}NO_4P$	MG 487.706



## Beispiel 23

5

Oleylphospho-(N,N-dimethyl-N-hydroxyethyl)-ethanolamin	
$C_{24}H_{50}NO_5P$	MG 463.640

## Beispiel 24

10

Oleylphospho-(N-methyl)-pyrrolidino-ethylester	
$C_{25}H_{50}NO_4P$	MG 459.652

15

## Beispiel 25

20

Elaidylphospho-(N-cyclopropyl-N,N-dimethyl)-ethanolamin	
$C_{25}H_{50}NO_4P$	MG 459.652

25

## Beispiel 26

30

Elaidylphospho-(N,N-dimethyl-N-hydroxyethyl)-ethanolamin	
$C_{24}H_{50}NO_5P$	MG 463.640

## 35 Beispiel 27

40

Elaidylphospho-(N-methyl)-pyrrolidino-ethylester	
$C_{25}H_{50}NO_4P$	MG 459.652

## Beispiel 28

45

Eicosylphosphocholin	
$C_{25}H_{54}NO_4P$	MG 463.684

50

## Beispiel 29

55

Eicosylphospho-(N-ethyl-N,N-dimethyl)-ethanolamin	
$C_{26}H_{56}NO_4P$	MG 477.711

## Beispiel 30

5

Eicosylphospho-(N,N-diethyl-N-methyl)-ethanolamin	
$C_{27}H_{54}NO_4P$	MG 491.738

## 10 Beispiel 31

15

Eicosylphospho-(N-cyclopropyl-N,N-dimethyl)-ethanolamin	
$C_{27}H_{56}NO_4P$	MG 489.722

## Beispiel 32

20

Eicosylphospho-(N,N-dimethyl-N-hydroxyethyl)-ethanolamin	
$C_{26}H_{56}NO_5P$	MG 493.710

25

## Beispiel 33

30

Eicosylphospho-(N,N-dihydroxyethyl-N-methyl)-ethanolamin	
$C_{27}H_{58}NO_6P$	MG 523.736

## 35 Beispiel 34

40

Eicosylphospho-(N-methyl)-pyrrolidino-ethylester	
$C_{27}H_{56}NO_4P$	MG 489.722

## Beispiel 35

45

Eicosenyl-cis-( $\omega$ -9)-phosphocholin	
$C_{25}H_{52}NO_4P$	MG 461.668

50

## Beispiel 36

55

Eicosenyl-cis-( $\omega$ -9)-phospho-(N-ethyl-N,N-dimethyl)-ethanolamin	
$C_{26}H_{54}NO_4P$	MG 475.695

## Beispiel 37

5

Eicosenyl-cis-( $\omega$ -9)-phospho-(N-cyclopropyl-N,N-dimethyl)-ethanolamin	
$C_{27}H_{54}NO_4P$	MG 487.706

## Beispiel 38

10

15

Eicosenyl-cis-( $\omega$ -9)-phospho-(N,N-dimethyl-N-hydroxyethyl)-ethanolamin	
$C_{26}H_{54}NO_5P$	MG 491.694

## Beispiel 39

- 20 Wirkung verschiedener Leishmaniasis-Medikamente auf das Vorhandensein von Erregern in der Leber von mit *L. donovani* infizierten Versuchstieren (Ratten)

Es wurde die Wirkung erfindungsgemäßer Phospholipide (Hexadecylphosphocholin, Octadecylphosphocholin und Oleyl-phospho-(N,N-dimethyl-N-ethyl)ethanolamin) mit dem weltweit verwendeten Standardtherapeutikum Pentostam und dem Etherlipid  $Et_{18}OCH_3$  (1-Octadecyl-2-methyl-rac-glycero-3-phosphocholin) verglichen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen und  $Et_{18}OCH_3$  wurden oral appliziert, während Pentostam intravenös appliziert wurden. Dabei wurde gefunden, daß die Alkylphosphocholine mit  $C_{18}$ - und  $C_{16}$ -Kette eine 32-fach höhere Wirksamkeit als das Standardtherapeutikum Pentostam zeigen, während Oleyl-phospho-(N,N-dimethyl-N-ethyl)ethanolamin eine mit Pentostam vergleichbare Wirkung aufweist.

Die Ergebnisse dieses Versuchs sind in Tabelle I gezeigt. Die Anzahl der Erreger pro Leber wurde durch mikroskopische Analyse bestimmt.

35

40

45

50

55

Tabelle I

Anzahl der Leishmania-Erreger in der Leber nach einer Therapiezeit von 3 Wochen		
	Erreger pro Leber (in Millionen)	relat. Wirksamkeit (Erreger pro Leber nach Pentostamtherapie dividiert durch Erreger/Leber nach Testsubstanzgabe)
Kontrolle	536,9	---
1-Octadecyl-2-methyl-rac-glycero-3-phosphocholin <sup>1</sup>	424,7	0,007
Oleyl-phospho-(N,N-dimethyl-N-ethyl)-ethanolamin <sup>1</sup>	4,7	0,7
Pentostam <sup>2</sup>	3,2	1,0
Hexadecylphosphocholin <sub>1</sub>	0,1	32,0
Octadecylphosphocholin <sub>1</sub>	0,1	32,0

<sup>1</sup> Alkyl-PC und Et<sub>18</sub>OCH<sub>3</sub> - oral: 5 x 20 mg/kg/Woche für 3 Wochen  
<sup>2</sup> Pentostam - i.v.: 5 x 120 mg/kg/Woche für 3 Wochen

In einigen zusätzlichen Experimenten waren nach einmaliger oraler Gabe von 200 mg Hexadecylphosphocholin in der Leber und in der Milz Parasiten mikroskopisch nicht mehr nachweisbar.

5 Beispiel 40

Wirkung verschiedener Leishmaniasis-Medikamente auf das Vorhandensein von Erregern in der Milz

Die Versuchsdurchführung erfolgte wie in Beispiel 39 beschrieben. Die Ergebnisse dieser Versuche  
10 sind in Tabelle II gezeigt.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

Tabelle II

Anzahl der Leishmania-Erreger in der Milz nach einer Therapiezeit von 3 Wochen		
	Erreger pro Milz (in Millionen)	relat. Wirksamkeit (Erreger pro Milz nach Pentostamtherapie dividiert durch Erreger/Milz nach Testsubstanzgabe)
Kontrolle	24,3	---
1-Octadecyl-2-methyl-rac-glycero-3-phosphocholin	6,5	0,9
Oleyl-phospho-(N,N-dimethyl-N-ethyl)-ethanolamin	0,03	210,0
Pentostam	6,3	1,0
Hexadecylphosphocholin	0,01	630,0
Octadecylphosphocholin	0,01	630,0

Erstaunlich ist die schwache Wirkung von Pentostam in der Milz. Die Alkylphosphocholine sind hier um Faktoren von > 600 wirksamer als die Standardtherapie.

In einigen zusätzlichen Experimenten waren nach einmaliger oraler Gabe von 200 mg Hexadecylphosphocholin Parasiten mikroskopisch nicht mehr nachweisbar.

Tabelle III zeigt den Organspiegel von Hexadecylphosphocholin (C<sub>16</sub>-O-PC), Octadecylphosphocholin (C<sub>18</sub>-O-PC) und 1-Octadecyl-2-methyl-rac-glycero-3-phosphocholin (Et<sub>18</sub>OCH<sub>3</sub>) in der Ratte nach oraler Applikation von 50 µmol/Tag für 5 Tage, 2 Tage Pause, dann weitere 4 Tage jeweils 50 µmol/Tag.

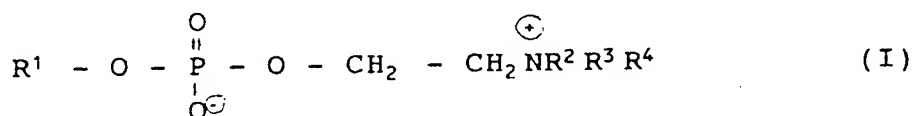
Tabelle III

Organ	Menge Substanz (nmol/g Frischgewebe)		
	C <sub>16</sub> -O-PC	C <sub>18</sub> -O-PC	Et <sub>18</sub> OCH <sub>3</sub>
Serum	130	47	5
Leber	272	298	36
Milz	410	424	43
Niere	853	406	57

Überraschend ist die gute Anreicherung von Hexadecylphosphocholin und von Octadecylphosphocholin in der Milz. Gerade in der Milz hat das Standardtherapeutikum Pentostam eine äußerst geringe Wirksamkeit. Im Vergleich dazu ist Et<sub>18</sub>OCH<sub>3</sub> in der Milz und in der Leber nur in äußerst geringen Konzentrationen vorhanden.

#### Patentansprüche

- Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels zur oralen oder topischen Verabreichung bei der Behandlung von Protozoenerkrankungen, insbesondere der Leishmaniasis, das als Wirkstoff eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel I



worin R<sup>1</sup> ein gesättigter oder einfach oder mehrfach ungesättigter Kohlenwasserstoffrest mit 12 bis 20 C-Atomen ist und R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff, eine C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylgruppe, eine C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkylgruppe oder eine C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Hydroxyalkylgruppe sind, wobei zwei der Reste R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> miteinander eine C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylengruppe bilden können, die gegebenenfalls mit einer -O-, -S- oder NR<sup>5</sup>-Gruppe substituiert sein kann, worin R<sup>5</sup> Wasserstoff, eine C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylgruppe, eine C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkylgruppe oder eine C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Hydroxyalkylgruppe ist, sowie gegebenenfalls übliche pharmazeutische Hilfs-, Verdünnungs-, Träger- oder/und Füllstoffe enthält.

- Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß R<sup>1</sup> geradkettig ist und 16 bis 20 C-Atome aufweist.
- Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Reste R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> unabhängig voneinander Methyl-, Ethyl-, Hydroxyethyl- oder C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkylreste sind.
- Verfahren nach Anspruch 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> Methylreste sind.

5. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,  
**dadurch gekennzeichnet,**  
 daß R<sup>1</sup> ein Hexadecyl-, Octadecyl-, Oleyl-, Elaidyl-, Eicosyl- oder Eicosenyl-cis(ω-9)rest ist.

- 5 6. Verfahren nach Anspruch 5,  
**dadurch gekennzeichnet,**  
 daß R<sup>1</sup> ein Hexadecyl- oder Octadecylrest ist.

- 10 7. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,  
**dadurch gekennzeichnet,**  
 daß das Arzneimittel zusätzlich ein oder mehrere Alkylglycerine oder allgemeinen Formel II



- 20 enthält, worin einer der Reste R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> eine Alkylgruppe mit 2 bis 12 C-Atomen und der andere Rest ein Wasserstoffatom bedeutet.

8. Verfahren nach Anspruch 7,  
**dadurch gekennzeichnet,**  
 25 daß das Arzneimittel ein Alkylglycerin-Gemisch aus Nonyl- bzw. Octylglycerin, Hexyl- bzw. Pentylglycerin und Propyl- bzw. Ethylglycerin sowie gegebenenfalls Wasser enthält.

9. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,  
**dadurch gekennzeichnet,**  
 30 daß das Arzneimittel in einer Dosierungseinheit 5 bis 2000 mg, insbesondere 10 - 500 mg von einer oder mehreren Verbindungen der allgemeinen Formel I enthält.

10. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,  
**dadurch gekennzeichnet,**  
 35 daß es als topisches Arzneimittel 5 - 200 mg von einer oder mehreren Verbindungen der allgemeinen Formel I pro ml eines Alkylglycerins der Formel II bzw. eines entsprechenden Alkylglyceringemisches enthält.

11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 10,  
**dadurch gekennzeichnet,**  
 40 daß es als Trinklösung mit einer Tagesdosis zwischen 1 und 10 mg/kg von einer oder mehreren Verbindungen der allgemeinen Formel I formuliert wird.

12. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 10,  
**dadurch gekennzeichnet,**  
 45 daß man eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel I mit üblichen physiologisch verträglichen Füll-, Träger-, Verdünnungs- oder/und Hilfsstoffen bei Temperaturen zwischen 20 und 120 °C vermischt bzw. homogenisiert und gegebenenfalls die so erhaltene Mischung zur Herstellung von Zubereitungen, die in einer Dosierungseinheit 10 bis 800 mg von Verbindungen der Formel I  
 50 enthalten, in Hohlzellen entsprechender Größe ausgießt oder in Kapseln entsprechender Größe abfüllt oder granuliert und dann gegebenenfalls unter Zusatz von weiteren üblichen Hilfsstoffen zu Tabletten verpreßt.

13. Verfahren nach Anspruch 12,  
**dadurch gekennzeichnet,**  
 55 daß man eine oder mehrere der Verbindungen der allgemeinen Formel I mit einem oder mehreren der folgenden Hilfsstoffe: Stärke, Cellulose, Lactose, Formalin-Casein, modifizierte Stärke, Magnesiumstearat, Calciumhydrogenphosphat, hochdisperse Kieselsäure, Talkum und Phenoxyethanol vermischt, die



erhaltene Mischung, gegebenenfalls mit einer wäßrigen Lösung, die als Bestandteil Gelatine, Stärke, Polyvinylpyrrolidon, Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymerisatoder/und Polyoxyethylensorbitanmonooleat enthält, granuliert, das Granulat gegebenenfalls mit einem oder mehreren der oben genannten Hilfsstoffe homogenisiert und diese Mischung zu Tabletten verpreßt oder in Kapseln abfüllt, wobei die Tabletten oder Kapseln in einer Dosierungseinheit jeweils 10 bis 800 mg von Verbindungen der allgemeinen Formel I enthalten.

14. Verfahren nach einem der Ansprüche 12 oder 13,  
dadurch gekennzeichnet,

daß man eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel I mit Sojalecithin sowie gegebenenfalls 0,1 bis 0,5 Gewichtsteilen Phenoxyethanol (bezogen auf einen Gewichtsteil von Verbindungen der Formel I) bei Temperaturen zwischen 33 - 37 °C in geschmolzenem Harzfett suspendiert und homogenisiert und anschließend die Mischung in Hohlzellen ausgießt, wobei die Dosierungseinheit 10 bis 800 mg von Verbindungen der Formel I enthält.

15. Verfahren nach einem der Ansprüche 12 oder 13,  
dadurch gekennzeichnet,

daß man eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel I bei einer Temperatur zwischen 50 bis 120 °C, gegebenenfalls in Gegenwart eines oder mehrerer Emulgatoren oder/und 0,1 - 0,5 Gewichtsteilen Phenoxyethanol (bezogen auf 1 Gewichtsteil von Verbindungen der Formel I) mit mindestens einem der folgenden Stoffe homogenisiert: Paraffin, Vaseline, aliphatischer Alkohol mit 12 bis 25 C-Atomen, Sorbitanmonopalmitat, aliphatische Monocarbonsäure mit 15 bis 20 C-Atomen, Polyoxyethylenpolyolfettsäureester, und die homogenisierte Mischung gegebenenfalls unter Zusatz eines mehrwertigen niederen aliphatischen Alkohols emulgiert.

16. Verfahren nach einem der Ansprüche 12 bis 15,  
dadurch gekennzeichnet,

daß man eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel I gegebenenfalls in Gegenwart von 0,1 - 0,5 Gewichtsteilen Phenoxyethanol (bezogen auf einen Gewichtsteil von Verbindungen der Formel I) sowie gegebenenfalls in Anwesenheit eines Emulgators, bei Temperaturen zwischen 30 - 100 °C auflöst, und gegebenenfalls die so erhaltene Lösung mit soviel Wasser oder Pflanzenöl auffüllt, daß die Endlösung 0,1 - 5 Gewichtsprozent an Verbindungen der Formel I enthält.

17. Verfahren nach einem der Ansprüche 7 bis 16,  
dadurch gekennzeichnet,

daß man bei der Herstellung zusätzlich noch ein Alkylglycerin der Formel II



in der einer der Reste R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> eine Alkylgruppe mit 2 bis 12 C-Atomen und der andere Rest ein H-Atom bedeutet, oder ein Gemisch solcher Alkylglycerine sowie gegebenenfalls Wasser verwendet, wobei man 1 - 30 Gewichtsteile Alkylglycerin der Formel II bzw. eines entsprechenden Alkylglyceringemisches und gegebenenfalls 1 - 30 Gewichtsteile Wasser, jeweils bezogen auf einen Gewichtsteil an Verbindungen der Formel I, verwendet.

18. Verwendung von einer oder mehrerer Verbindungen der in Anspruch 1 definierten allgemeinen Formel I zur Behandlung von Protozoenerkrankungen, insbesondere der Leishmaniasis.

19. Verwendung nach Anspruch 18,

dadurch gekennzeichnet,

daß das Mittel zusätzlich ein oder mehrere Alkylglycerine der in Anspruch 7 definierten allgemeinen Formel II enthält.

20. Verfahren zur Behandlung von Protozoenerkrankungen, insbesondere der Leishmaniasis,  
**dadurch gekennzeichnet,**  
daß man ein Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 17 topisch oder oral verabreicht.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55



Europäisches  
Patentamt

**EUROPÄISCHER TEILRECHERCHENBERICHT** Nummer der Anmeldung  
der nach Regel 45 des Europäischen Patent-  
übereinkommens für das weitere Verfahren als  
europäischer Recherchenbericht gilt

EP 92 11 6415

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.5)
X	EP-A-0 230 575 (MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTEN e.V.) * Ansprüche 1-6,8-13; Seiten 11-12 * & DE-A-3 641 379, & DE-A-36 41 491 (Kat. D)	1-17	A 61 K 31/685
Y	---	18-20	
D,X	BIOCHEMICAL PHARMACOLOGY, Band 36, Nr. 16, 1987, Seiten 2633-2636, Pergamon Journals Ltd, GB; S.L. CROFT et al.: "The activity of alkyl phosphorylcholines and related derivatives against leishmania donovani" * Insgesamt *	18	
Y	IDEM ---	18-20	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.5)
			A 61 K
UNVOLLSTÄNDIGE RECHERCHE			
<p>Nach Auffassung der Recherchenabteilung entspricht die vorliegende europäische Patentanmeldung den Vorschriften des Europäischen Patentübereinkommens so wenig, daß es nicht möglich ist, auf der Grundlage einiger Patentansprüche sinnvolle Ermittlungen über den Stand der Technik durchzuführen.</p> <p>Vollständig recherchierte Patentansprüche: Unvollständig recherchierte Patentansprüche: Nicht recherchierte Patentansprüche: Grund für die Beschränkung der Recherche:</p> <p>See sheet -C-</p>			
Recherchenort DEN HAAG		Abschlußdatum der Recherche 16-12-1992	Prüfer KRAUTBAUER B.
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur			

EPO FORM 150 (03.82 (P0609))



Europäisches  
Patentamt

# EUROPÄISCHER TEILRECHERCHENBERICHT

Seite 2

Nummer der Anmeldung

EP 92 11 6415

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. 5)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	
P, X	ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Band 36, Nr. 8, August 1992, Seiten 1630-1634; A. KUHNLENCORD et al.: "Hexadecylphosphocholine: oral treatment of visceral leishmaniasis in mice" * Zusammenfassung; Seiten 1630, 1632 * ---	1-6, 18, 20	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. 5)
X	EP-A-0 108 565 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD) * Zusammenfassung; Seiten 1, 2, 20 * ---	1-6, 18, 20	
Y	BRITISH MEDICAL JOURNAL, Band 291, 14. September 1985, Seiten 704-705; J. EL-ON et al.: "Topical treatment of recurrent cutaneous leishmaniasis with ointment containing paromomycin and methylbenzethonium chloride" * Insgesamt * ---	1-6, 18, 20	
Y	THE AMERICAN JOURNAL OF TROPICAL MEDICINE AND HYGIENE, Band 35, Nr. 6, November 1986, Seiten 1110-1116, The American Society of Tropical Medicine and Hygiene; J. EL-ON et al.: "Leishmania major: antileishmanial activity of methylbenzethonium chloride" * Seiten 1110, 1113-1116 * -----	1-6, 18, 20	



EP 92 11 6415

-C-

Bemerkung: Obwohl die Ansprüche 18-20 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen (Artikel 52(4) EPU), wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.



PTO 01-1635

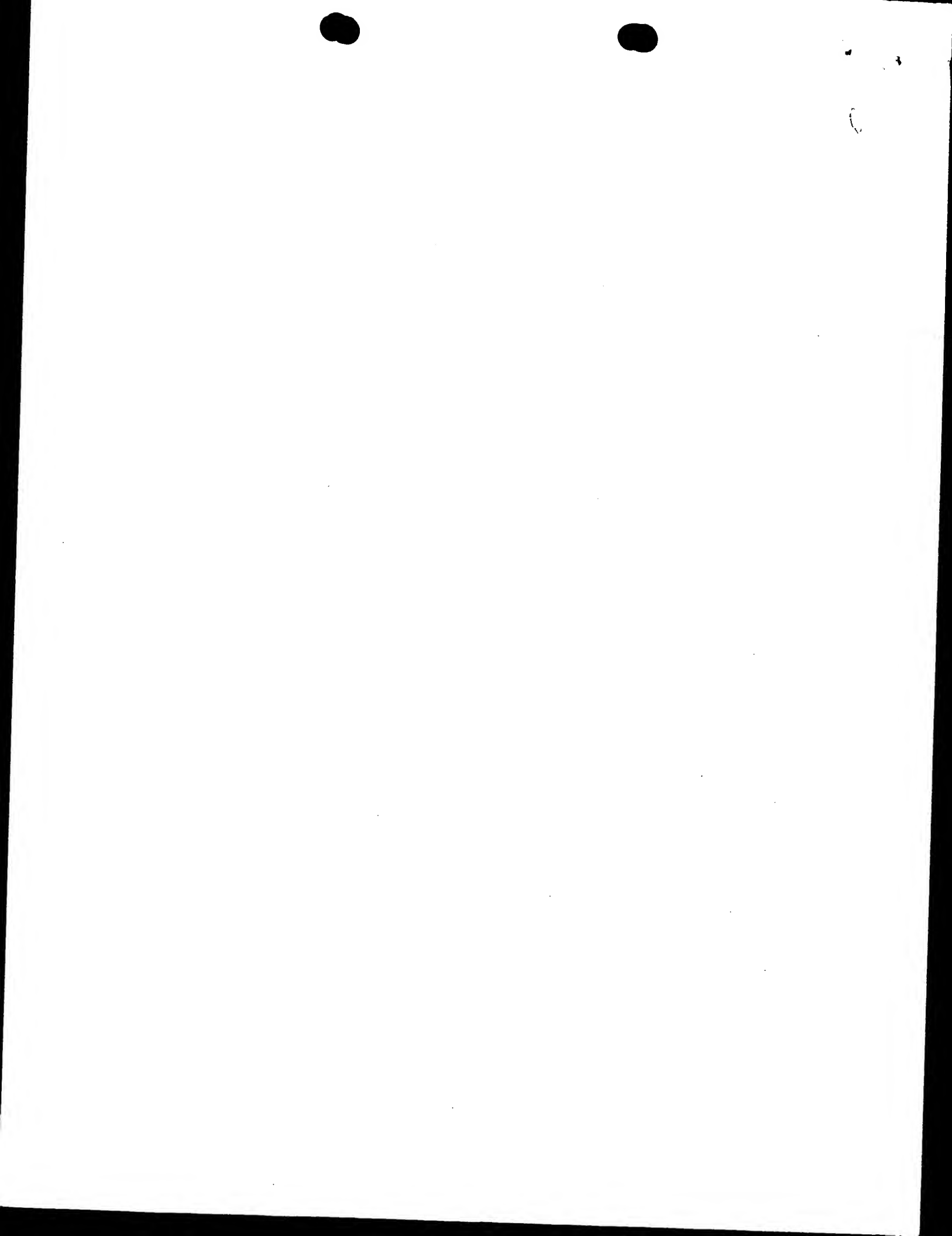
European (German)  
Document No. 0 534 445 A1

PROCESS FOR THE PRODUCTION OF A MEDICATION FOR ORAL OR TOPICAL  
ADMINISTRATION IN THE TREATMENT OF LEISHMANIASIS CYSTS.  
[Verfahren zur Herstellung eines Azneimittels zur oralen oder  
topischen Verabreichung bei der Behandlung von Liishmaniasis]

Prof. Dr. Hansjörg Elbl, et al.

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE  
Washington, D.C. March 2001

Translated by: Schreiber Translations, Inc.





<u>Country</u>	:	Europe
<u>Document No.</u>	:	0 534 445 A1
<u>Document Type</u>	:	Patent Application
<u>Language</u>	:	German
<u>Inventors</u>	:	Prof. Dr. Hansjörg Elbl, Dr. Clemens Unger, Dr. Prof. Jürgen Engel
<u>Applicant</u>	:	Max-Planck-Gesellschaft zur Föderung der Wissenschaften e.V.
<u>IPC</u>	:	A 61 K 31/685.
<u>Application Date</u>	:	September 24, 1992
<u>Publication Date</u>	:	March 31, 1993
<u>Foreign Language Title</u>	:	Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels zur oralen oder topischen Verabreichung bei der Behandlung von Leishmaniasis
<u>English Language Title</u>	:	PROCESS FOR THE PRODUCTION OF A MEDICATION FOR ORAL OR TOPICAL ADMINISTRATION IN THE TREATMENT OF LEISHMANIASIS CYSTS /2 <sup>1</sup>

---

<sup>1</sup>Numbers in the margin indicate pagination in the foreign text.



This invention relates to a process for the production of a medication for oral or topical administration in the treatment of protozoa diseases, in particular, Leishmaniasis.

Leishmaniasis is a name for various tropical diseases but are caused by flagellates of the species *Leishmania* and that are transmitted by various blood-sucking insects. The manifestation of Leishmaniasis can be visceral (Kala-Azar) mucocutaneous (American Leishmaniasis) or cutaneous (Aleppo boil or diffuse skin Leishmaniasis). The incubation time lasts weeks to months. In particular, in the case of Kala-Azar and American Leishmaniasis, one can observe a very high mortality rate in untreated cases.

Presently used therapeutic agents for the treatment of Leishmaniasis are pentavalent antimon compounds (for example, sodium stibogluconate) and aromatic diamidines. One advantage inherent in these medications however consist of the fact that they cause severe side effects, such as nausea and vomiting, on account of their high toxicity. There are already Leishmaniasis strains that resist antimony.

Croft et al. (Biochem.Pharmacol. 36 (1987), pages 2633-2636) describe experiments devoted to an examination of the effectiveness of alkylphosphocholines against *Leishmania donovani*. The effect of alkylphosphocholines was tested with the effect of the standard therapeutic substance, that is, sodium



stibogluconate (Pentostam) in case of subcutaneous administration. It was found that alkylphosphocholines, in particular, C<sub>22</sub>-alkylphosphocholine, display activity against Leishmaniasis. But it was also found that the alkylphosphocholines, in particular, hexadexylphosphocholine, displayed high toxicity with respect to the experimental animals, in particular against macrophages, at therapeutically effective dosages, so that, in case of subcutaneous administration, they do not offer any genuine alternative to known therapy with sodium stibogluconate.

The object of the invention therefore was to provide a medication against protozoa diseases, in particular, protozoa Leishmaniasis, in which the disadvantages of the state of the art are at least partly eliminated, particularly regarding the serious side defects.

The invention-based problem is solved by a process for the production of a medication for oral or topical administration in the treatment of protozoa diseases, in particular of Leishmaniasis, that, as active substance, contains one or several compounds having the general formula I.

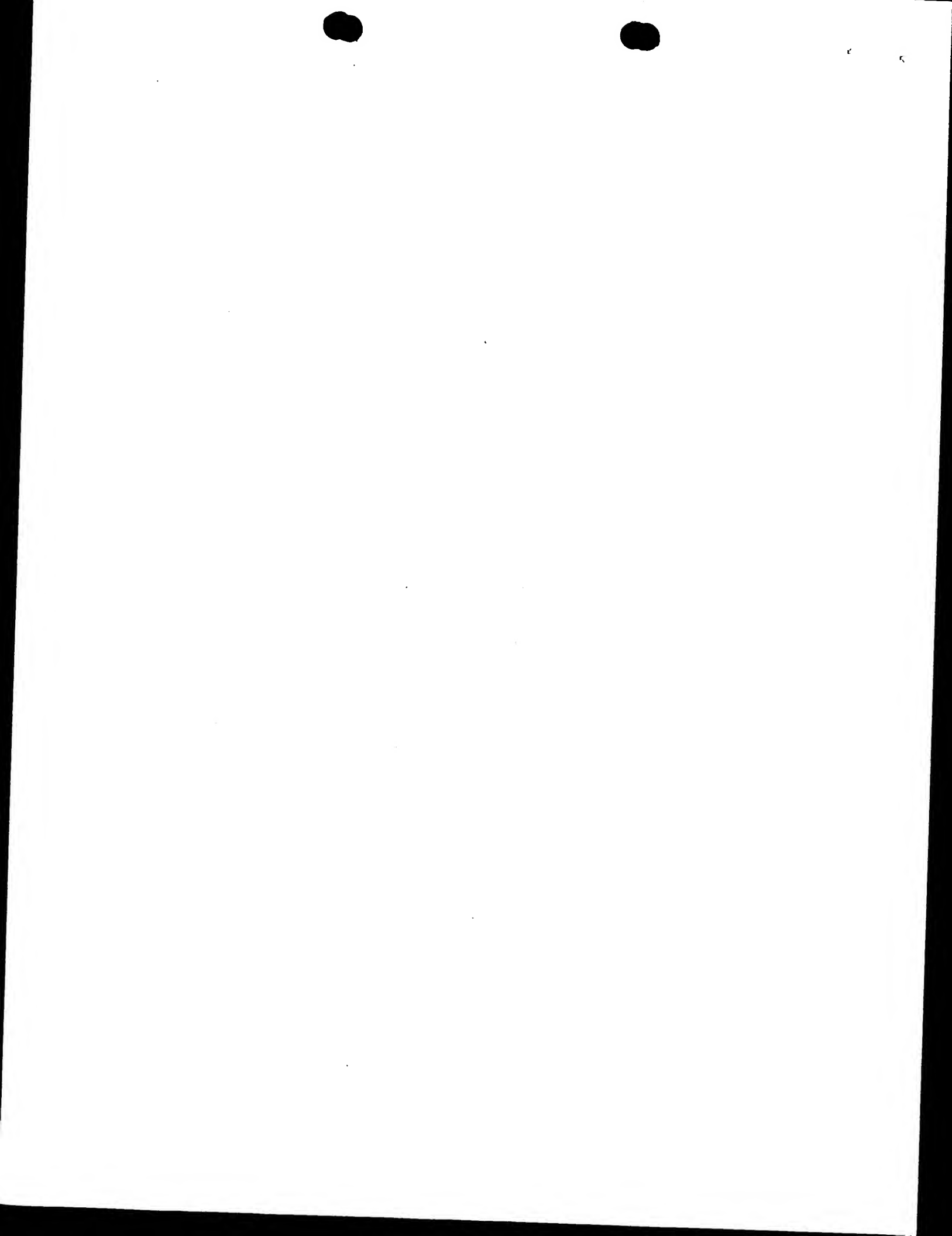
[Please insert formula I, page 2].



Where  $R^1$  is a saturated or a simple or multiple unsaturated hydrocarbon residue with 12 to 20 C-atoms and  $R^2$ ,  $R^3$  and  $R^4$ , independently of each other, are hydrogen, a  $C_1-C_5$  -alkyl group a  $C_3-C_6$ -cycloalkyl group, or a  $C_1-C_5$ -hydroxyl alkyl group, where two of the residues  $R^2$ ,  $R^3$  and  $R^4$  with each other, can form a  $C_2-C_5$ -alkylene group, that can possibly be substituted with -O-, -S- and  $NR^5$  group, where in  $R^5$  is hydrogen, a  $C_1-C_5$ -alkyl group, a  $C_3-C_6$ -cycloalkyl group, or a  $C_1-C_5$  - hydroxy alkyl group, as well as possibly usual pharmaceutical process substances, diluents, carrier substances and/or fillers.

In the general formula I,  $R^1$  can be branched or straight-chained. Preferably,  $R^1$  is a straight-chain hydrocarbon residue with 16 to 20 C atoms, in particular, a hexadecyl-, octadecyl-, oleyl-, elaidyl-, eicosyl- or eicosenyl-to-( $\omega$ -9)residue. In a particularly preferred manner  $R^1$  is a hexadecyl- Octadecyl residue.

Examples of suitable  $R^2$ ,  $R^3$  and  $R^4$  residues in formula I are, for instance methyl-, ethyl-, propyl-, butyl-, and pentyl, cyclopropyl-, cyclobutyl-, cyclopentyl- and cyclohexyl residues, hydroxymethyl-, hydroxyethyl- and hydroxypropyl residues. Two of the  $R^2$ ,  $R^3$  and  $R^4$  residues for instance can form a pyrrolidine group, a piperidine, or a morpholine group. Preferably, at least one of the  $R^2$ ,  $R^3$  and  $R^4$  residues differs from hydrogen, and, in a particularly preferred manner, all three residues differ from





hydrogen.

Examples of preferred  $R^2$ ,  $R^3$  and  $R^4$  residues are: methyl-, ethyl-, hydroxyethyl- and  $C_3$ - $C_6$ - cycloalkyl residues. When one of  $R^2$ ,  $R^3$  and  $R^4$  is a cycloalkyl residue, then the other two residues preferably are methyl residues. In a particularly preferred manner, the  $R^2$ ,  $R^3$  and  $R^4$  residues are, independently of each other, methyl or ethyl residues. Most preferred is when  $R^2$ ,  $R^3$  and  $R^4$  are methyl residues so that a particularly preferred class of compounds - suitable for the production of an agent against protozoa diseases, in particular, Leishmaniasis - will represent alkylphosphocholines. 13

It was now found quite surprisingly that compounds having general formula I, in case of oral or topical application, did not display any measurable side effects and showed a very much higher activity when compared to sodium stibogluconate. The invention-based medications represent the first forms of oral therapy for Leishmaniasis diseases, to begin with, and, in the liver and especially also in the spleen, displayed a quite considerably better effect than Pentostarm, another standard therapeutic substance that is used world wide.

In a preferred embodiment of this invention, the oral or topical therapeutic substance in addition contains one or several alkyl glycerins having the general formula II.



where one of the  $R^6$  and  $R^7$  residues signifies an alkyl group with 2 to 12 C-atoms and where the other residues signifies a hydrogen atom. Preferably, one employs an alkyl glycerin mixture that contains nonyl or octylglycerin, hexyl or penylglycerin and ethylglycerin, as well as possibly water.

The invention-medication contains, in one dosage unit, preferably 5 to 2,000 mg, particularly preferably 10 to 500 mg, of one or several compounds having general formula I. For topical application, the invention-based medication preferably contains 5 to 200 mg of one or several compounds having general formula I per ml of an alkyl glycerin having formula II or of a corresponding alkyl glycerin mixture.

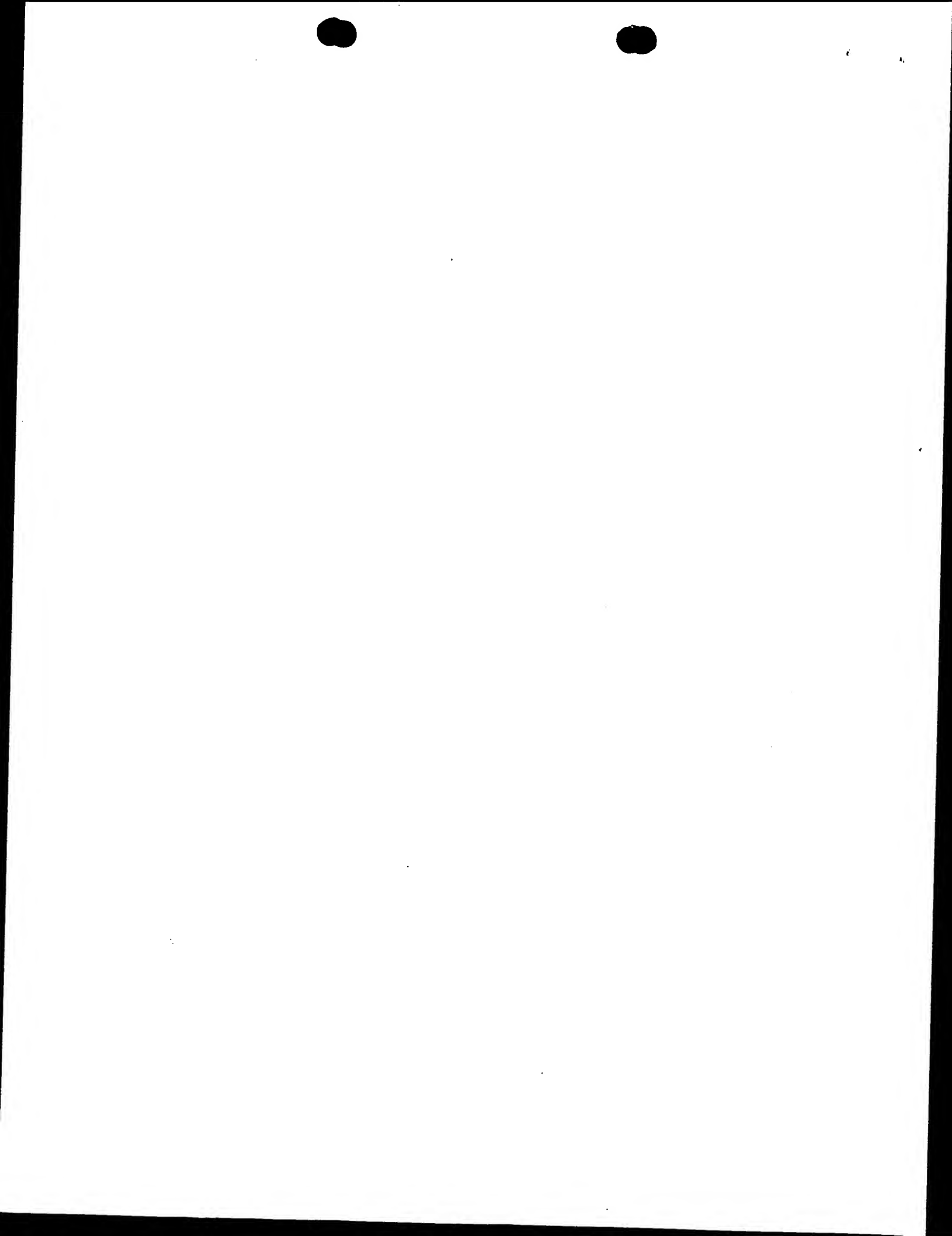
For oral application, the invention-based medication is preferably formulated as a drinking solution with a daily dose of between 1 and 10 mg/kg of one or several compounds having the general formula I.

An invention-based oral medication can on the other hand also be produced in the following manner: one takes one or several compounds having general formula I, with customary physiologically tolerable filler, carrier, dilution, and/or auxiliary substances and one mixes them at temperature of between



20 and 120° C or one homogenizes them and, possibly, one pours the resultant mixture, for the production of preparations - that, per dosage unit, contain 10 to 800 mg of compounds having formula I - into hollow cells of corresponding size or one puts them into capsules of corresponding size or one granulates them and one then possibly presses them to form tablets, adding additional customary process materials. The active substance for instance can be mixed with one or several of the following process substances: starch, cellulose, lactose, formalin-casein, modified starch, magnesium stearate, calcium hydrogen phosphate, highly-dispersed silica gel, talcum and phenoxyethanol. The resultant mixture can possibly be granulated with an aqueous solution that, as component, for example, contains gelatins, starch, polyvinylpyrrolidone, vinylpyrrolidone-vinylacetate-copolymeride and/or polyoxyethylenesorbitanmonooleate, and the granular substance can possibly be homogenized with one or several of the above-mentioned process materials. Subsequently, this mixture can be pressed to form tablets or it can be poured into capsules; the capsules or tablets contain 10 to 800 mg or active substance per dosage unit.

In a particularly preferred embodiment, the active substance is suspended in melted hard fat, with soybean lecithin and possibly with 0.1 to 0.5 parts by weight of phenoxyethanol (related to one part by weight of active substance) at



temperatures of between 33 and 37° C, and are homogenized, and subsequently is poured out into hollow cells, with one dosage unit containing 10 to 800 mg of the active substance.

Furthermore, one can homogenize the active substance at a temperature of between 50 and 120° C, possibly in the presence of one or several emulsifiers and/or 0.1 to 0.5 parts by weight of phenoxyethanol (related to one part by weight of the active substance) of at least one of the following substances: paraffin, vaseline, aliphatic alcohol with 12 to 25 C-atoms, sorbitanmonopalmitate, aliphatic, monocarboxylic acid with 5 to 20 C-atoms, polyoxyethylenepolyol fatty acid esters. Possibly, the resultant mixture can be emulsified with the addition of a multivalent lower (preferably C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>) aliphatic alcohol (for instance, ethyleneglycol, diethyleneglycol, propyleneglycol, dipropyléneglycol and in particular, glycerin).

On the other hand, the active substance can be dissolved in the presence of 0.1 to 0.5 parts by weight of phenoxyethanol (related to one part by weight of active substance), and possibly in the presence of an emulsifier, at temperatures of between 30 and 100° C and, possibly, the resultant solution can be filled up with so much water or vegetable oil that the final solution will contain 0.1 to 5% by weight of active substance. /4

The active substance can also be mixed together with an alkylglycerin having the general formula II or a mixture of such





alkylglycerins as well as possibly water, where one preferably employs 1 to 30 parts by weight of alkylglycerin having formula II or a corresponding alkyl mixture and possibly 1 to 30 parts by weight of water, in each case related to 1 part by weight of active substance, according to general formula I.

Another object of this invention includes the use of one or several compounds having general formula I as active substance for an oral or topical agent for the treatment of protozoa diseases, in particular, Leishmaniasis. The agent can additionally contain one or several alkylglycerins having general formula I, in particular, for topical applications.

Finally, the invention also relates to a process for the treatment of protozoa diseases, in particular, Leishmaniasis, characterized in that one administers a medication, made according to the invention, in a topical or oral fashion.

The production of compounds having general formula I was described precisely for hexadexylphosphocholine in the examples. Other methods for the production of compounds having general formula I are described, for instance, in DE-A 27 52 125, DE-A 36 41 491, DE-A 40 13 632, DE-A 36 41 377, the bibliography cited therein, or in earlier patent applications and patents of the same applicant. Reference is expressly made to this literature for the patent application at hand.

The invention-based medications are preferably employed for



the treatment of Leishmaniasis. Other protozoa diseases, that can be treated by the invention-based agent, are, for instance, malaria, trypanosomiasis, toxoplasmosis, amebic dysentery and lambliosis. In particular, the invention-based agents are suitable for those diseases where the viruses are present in organs, such as, for example, the liver, the spleen, or the kidney.

The invention will be explained in greater detail by the following examples:

Example 1:

Production of Hexadecylphosphocholine  $H_2O$

(a) Hexadecylphosphoethanolamine (phosphorylation, ring closure and ring opening).

Hexadecanol (1 mol, 243 G) and triethylamine (1.8 mol, 180 g) are dissolved in 1.5 l THF (tetrahydrofuran) and are added, drop by drop, to a strongly stirred solution of phosphoroxychloride (1.2 Mol, 184 g) in 120 ml THF, so that the temperature in the reaction vessel (triple-neck, 5 liters, with drip funnel, thermometer, and stirring unit) will not exceed 10° C. To accelerate the process, the reaction vessel is cooled with an ice-common salt solution. Immediately after dripping in, the reaction is closed (evidence via DSC in ether: Rf values of 0.8 for the initial product, values of 0.0 for the reaction products following hydrolysis with water).



One removes the ice bath and, into the reaction mixture, while stirring forcefully, one drips a solution of ethanolamine (1.5 mol, 92 g) and triethylamine (1.8 mol, 180 g) in 1 liter of dioxane, in such a way that the temperature in the reaction vessel will rise to 65 to 70° C. Ring formation is then closed out (evidence by means of DSC in ether: Rf value is 0.2). One filtrates from precipitated triethylaminhydrochloride warm and one mixes the filtrates at 40 to 50° with 1.5 liter of 2N formic acid. After 15 minutes, ring opening is terminated (evidence by means of DSC in ether: Rf value is 0.0; DSC in chloroform/methanol/acetic acid/water 100:60:20:5 per volume: Rf value). One cools down to -20° C and one filtrates the precipitate that consist extensively of fewer Hexadecylphosphoethanolamine. With some minor impurities, one follows up with chromatographic purification. Micro analysis (MG 365.50):

Calculated (%)	C 59.15	H 11.03	N 3.83	P 8.48
found (%)	59.01	10.95	3.79	8.31

Methylation of hexadecylphosphoethanolamine

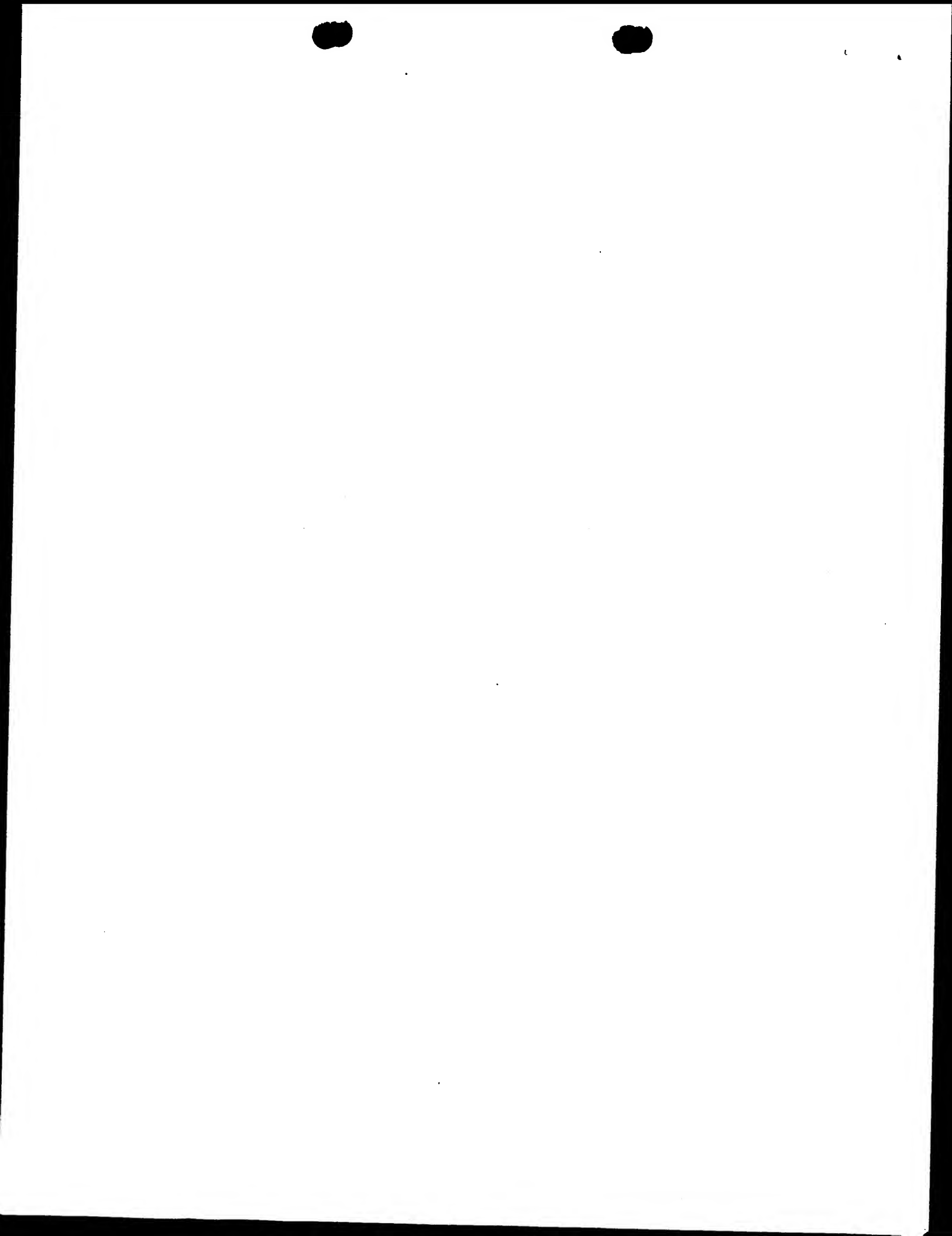
The crystals, contained according to example 1, are absorbed without any further purification in 1.2 liter of 2-propenyl and 0.4 liter of dichloromethane. One mixes the suspension of the crystals, while stirring forcefully, with potassium carbonate (4 mol, 560 g) in water. The two-phase reaction mixture is so mixed with dimethylsulfate (4 mol, 500 g), drop-by-drop, and while



stirring, that the temperature will not exceed 40° C. The reaction is terminated 60 minutes after dripping in (evidence by means of DSC in chloroform/methanol/25% ammonia 50:50:5 per volume: Rf value 0.3). Following phase separation at 20° C, the upper phase contains the product. One removes the solvent on the rotation vaporizer under a vacuum and one chromatographs the viscous residue of silica gel (Merck Art. 7733, Kieselgel 60, grain size 0.2 to 0.5 mm). /5

#### Chromatography

Silica gel, 2 kg, are mixed with chloroform/methanol/25% ammonia (200/151/1 per volume) and are charged into a chromatography column. One dissolves the viscous oil in 800 ml of the above solvent mixture and one puts the raw product on the column (insoluble portions are first filtered off). One eluates with flow agents of rising polarity until the impurity has been washed out. The product is finally eluated with chloroform/methanol/25% ammonia (50/50/5 per volume). The combined eluates are rotated in and the remaining water is removed with toluene. The residue is absorbed in 600 ml dichloromethane acetone and is mixed with 4 liters of acetone. The crystals, separated at -20° C, are washed with cold acetone, then with pentane and after that they are dried in a vacuum. The yield pure hexadexylphosphatephocholine is 250 g (about 70% related to hexadexylglycerin).





Micro analysis (MG 407.58):

Calculated (%)	C 59.27	H 11.37	H 3.29	P 7.28
found (%)	58.98	11.31	3.21	7.11

#### Production of Pharmaceutical Preparations

##### Example of a solution:

25 g 1-n-propyloxy-2,3-propanediol, 12.5 g 1-n-hexyloxy-2,3-propanediol, 12.5 g 1-n-nonyloxy-2,3-propanediol, 44 g of water, and 1 g of Phenoxyethanol are mixed and 5 g of hexadexylphosphocholine are dissolved in this mixture. The solution is relieved of visible particles by filtration through suitable filters.

1 g of solution contains 50 mg hexadexylphosphocholine.

##### Example of a Salve:

5 g hexadexylphosphocholine are suspended in 35 g of viscous paraffin, then one adds and melts 30 g of emulsifying ketylstearyalcohol and 30 g of white vaseline. This melt is stirred until it is cold. One can achieve a homogenous distribution of the active substance by processing the now cold melt by means of a suitable homogenization instrument (for example, a 3-roller stool).

1 g of the hydrophile salve contains 50 mg of hexadexylphosphocholine.

##### Examples of an emulsion:

11.83 g 1-propyloxy-2,3-propanediol, 5.91 g 1-n-hexaloxo-2,3-



propanediol, 5.91 g 1-n-nonloxy-2,3-propanediol, 20.35 g of water, and 1.0 g of phenoxyethanol are mixed and 5 g hexadexylphosphocholine are dissolved in this mixture. On a water bath, one melts 30 g of white vaseline, 15 g of ketylalcohol and 5 g of sorbitanmonopalmitate, one heats to 70°, and the active substance solution, likewise heated up to 70° C, is emulsified during the fatty phase with the help of a high-rpm dispergation unit. Then one cools down to 30° C while stirring the cream.

1 g of water-in-oil cream contains 50 mg of hexadexylphosphocholine.

#### Example of capsules:

1.25 kg hexadexylphosphocholine are dissolved in 5g of chloroform and 1.25 kg of aerosol are suspended in this solution. Then the solvent is removed in the vacuum. The dry mass is past through a 1-mm screen and is once again dried in a vacuum at 30° C in order to remove the last solvent residues. In the known manner, on a suitable capsule machine, this granular material is poured into gelatin hard capsules of size 00 to 500 mg.

One capsule contains 250 mg hexadexylphosphocholine.

/6

Examples of other active substances

#### Example 2



Example 3

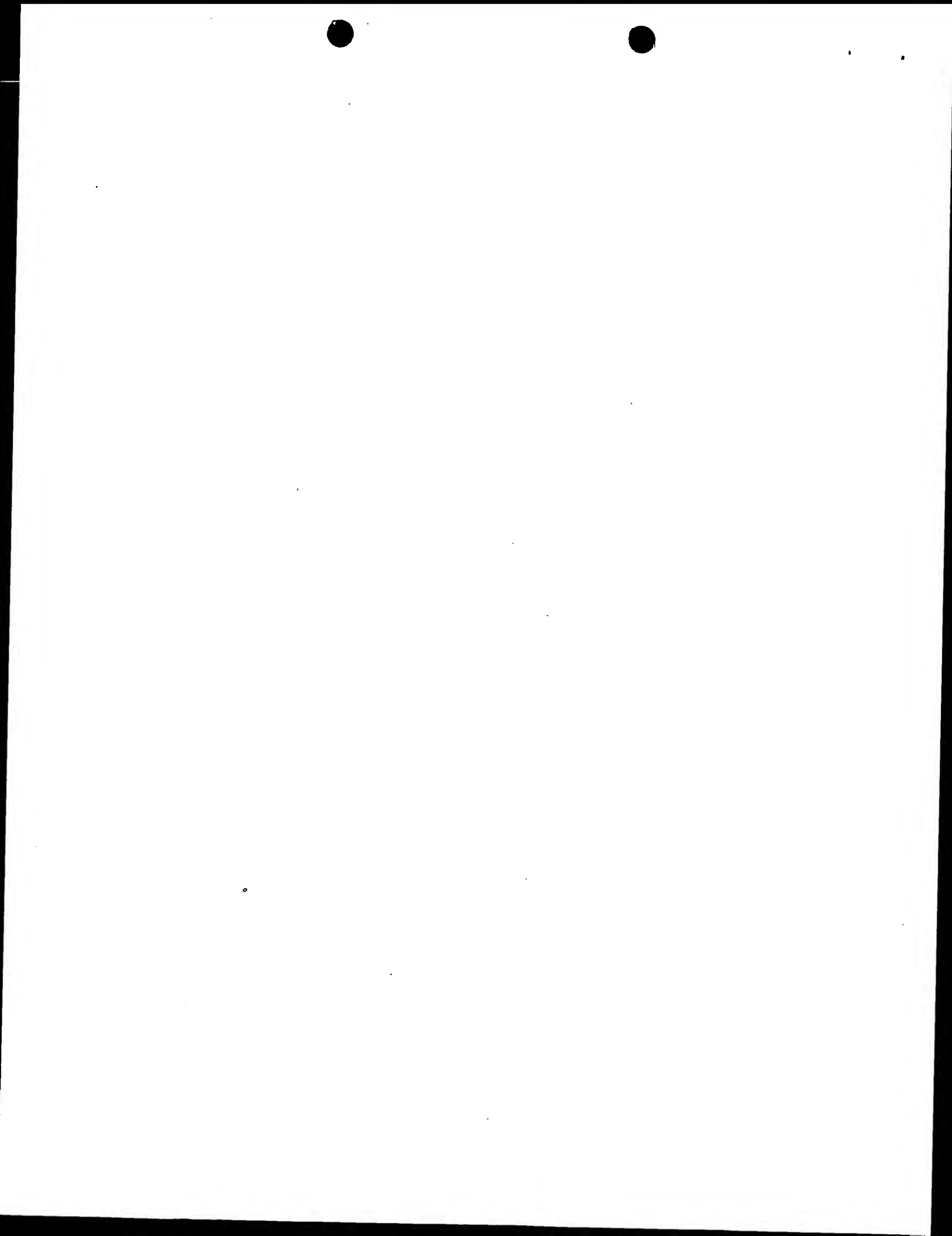
Example 4

Example 5

Example 6

Example 7

Example 8



Example 9

17

Example 10

Example 11

Example 12

Example 13

Example 14

Example 15





Example 16

Example 17

Example 18

Example 19

Example 20

Example 21

Example 22



Example 23

Example 24

Example 25

Example 26

Example 27

Example 28

Example 29



Example 30

/10

Example 31

Example 32

Example 33

Example 34

Example 35

Example 36



## Example 38

## Example 39

Effect of various Leishmaniasis medications on the presence of viruses in the liver of experimental animals (rats) infected with *L. donovani*.

The effect of invention-based phospholipids (hexadecylphosphocholine, octadecylphosphocholine, oleyl-phospho-(N,N-dimethyl-N-ethyl)ethanolamine) was compared to the worldwide used standard therapeutic substance pentostam and etherlipid  $\text{Et}_{18}\text{OCH}_3$  (1-octadecyl-2-methyl-rac-glycero-3-phosphocholin).

The invention-based compounds and  $\text{Et}_{18}\text{OCH}_3$  were applied orally while Pentostam was applied intravenously. It was found that the alkylphosphocholine with  $\text{C}_{18}$  and  $\text{C}_{15}$  chain, displayed and effectiveness that was 32 times higher than the standard therapeutic substance Pentostam, while oleylphospho-(N,N-dimethyl-N-ethyl) displayed an effect that can be compared to Pentostam.

The results of this experiment are shown in table 1. The





number of viruses per liver was determined by microscopic analysis.

/12

Table I

KEY:1-- number of Leishmaniasis viruses in liver after 3 weeks of therapy; 2- viruses per liver (millions); 3- relative effectiveness; 4- (viruses per liver after Pentostam therapy



divided by viruses per liver after test substance administration;

5- control

/13

<sup>1</sup>Alkyl-PC and Et<sub>18</sub>OCH<sub>3</sub> orally: 5 x 20 mg/kg per week for 3 weeks.

<sup>2</sup>Pentostam iv: 5 x 120 mg/kg per week for 3 weeks.

In some additional experiments, after onetime oral administration of 200 mg Hexadexylphosphocholine, in the liver, and in the spleen it was impossible to document the presence of parasites by the microscope.

Example 40

Effective areas Leishmaniasis medications on the presence of viruses in the spleen.

The experiment was performed as described in example 39. The results of these experiments are shown in Table II.



Table II

KEY:1-- number of Leishmaniasis viruses in liver after 3 weeks of therapy; 2- viruses per liver (millions); 3- relative effectiveness; 4- (viruses per liver after Pentostam therapy



divided by viruses per liver after test substance administration;  
5- control

/15

Astonishingly enough, the weak effect of Pentostam is found in the spleen. The alkylphosphocholine here are more effective than standard therapy by factors of more than 600.

The presence of parasites could no longer be documented under the microscope after one time oral administration of 200 mg hexadexylphosphocholine in some additional experiments. .  
Table III shows the organ level of hexadexylphosphocholine ( $C_{16}$ -O-PC), octadecylphosphocholine ( $C_{18}$ -O-PC) and 1-octadecyl-2-methyl-rac-glycero-3-phosphocholin ( $Et_{18}OCH_3$ ) in the Rat after oral application of 50 micron mol per day for 5 days, with a break of 2 days, followed by another 4 days, in each case, of 50 micron mol per day.

Organ	Quantity of substance (nmol/g of fresh tissue)		
	$C_{16}$ -O-PC	$C_{18}$ -O-PC	$Et_{18}OCH_3$
Serum	130	47	5
Liver	272	298	36
Spleen	410	424	43
Kidney	853	406	57

Table III

Quite astonishingly, the good enrichment of hexadexylphosphocholine is to be found in the spleen. It is precisely in the spleen that Pentostam, the standard therapeutic





substance, displays extremely poor effectiveness. In comparison to that,  $\text{ET}_{18}\text{OCH}_3$  is present in the spleen and the liver only in extremely small concentrations.

#### CLAIMS

1. Process for the production of the medication for oral or topical administration for the treatment of protozoa diseases, in particular, Leishmaniasis, which, as active substance, contains one or several compounds having general formula I

[Please insert formula I, page 15].

where  $\text{R}^1$  is a saturated or simple or multiple unsaturated hydrocarbon residue with 12 to 20 C-atoms and where  $\text{R}^2, \text{R}^3$ , and  $\text{R}^4$  independently of each other are hydrogen, a  $\text{C}_1\text{-C}_5$ -alkyl group, a  $\text{C}_3\text{-C}_6$  cycloalkyl group, or a  $\text{C}_1\text{-C}_5$ -hydroxyalkyl group, where two of the residues  $\text{R}^2, \text{R}^3$ , and  $\text{R}^4$ , with each other can form  $\text{C}_2\text{-C}_5$ -alkylene group, which possibly can be substituted with an -O-, -S- and  $\text{NR}_5$  group, where  $\text{R}^5$  is hydrogen,  $\text{C}_1\text{-C}_5$ -alkyl group, a  $\text{C}_3\text{-C}_6$ -cycloalkyl group, or a  $\text{C}_1\text{-C}_5$ -hydroxyalkyl group, as well as possibly customary pharmaceutical process materials, diluents, carrier substances and/or fillers.

2. Process according to Claim 1, characterized in,

that  $\text{R}^1$  is straight-chain and has 16 to 20 C-atoms.



3. Process according to Claim 1,  
characterized in,  
that the  $R^2, R^3$ , and  $R^4$  residues, independently of each other,  
are methyl-, ethyl-, hydroxyethyl- or  $C_3-C_6$ -cycloalkyl  
residues.

4. Process according to Claim 3,  
characterized in,  
that  $R^2, R^3$ , and  $R^4$  are methyl residues.

/16

5. Process according to one of the above Claims,  
characterized in  
that  $R^1$  is a hexadecyl-, octadecyl-, oleyl-, eicosyl- or  
eicosenyl-cis( $\omega 9$ ) residue.

6. Process according to Claim 5,  
characterized in,  
that  $R^1$  is a hexadecyl-or octadecyl residue.

7. Process according to one of the above Claims,  
characterized in,  
that the medication additionally contains one or several  
alkylglycerines having formula II

II, page 16].

where one of the  $R^6$  and  $R^7$  residues signifies an alkyl group with



2 to 12 C-atoms, while the other residues signifies a hydrogen atom.

8. Process according to Claim 7, characterized in, that the medication contains an alkylglycerin mixture consisting of nonyl- or octylglycerin, hexyl- or pentylglycerin and propyl- or ethylglycerin, and possibly water.

9. Process according to one of the above Claims, characterized in, that the medication contains, in one dosage unit, 5 to 2,000 mg, in particular, 10 to 500 mg of one or several compounds having general formula I.

10. Process according to one of the above Claims, characterized in, that as topical medication, it contains 5 to 200 mg of one or several compounds having general formula I per ml of an alkylglycerin having formula II or a corresponding alkylglycerin mixture.

11. Process according to one of Claim 1 to 10, characterized in, that it is formulated as a drinking solution with a daily dose of between 1 and 10 mg/kg of one or several compounds having general formula I.

12. Process according to one of Claims 1 to 10,



characterized in,

that one mixes or homogenizes one or several compounds having general formula I with customary physiological tolerable filler substances, carrier substances, diluents, and/or process materials at temperatures of between 20 and 120° C and that one possibly takes the resultant mixture for the production of preparations that, in one dosage unit, contains 10 to 800 mg of compounds having formula I, pouring the substance into hollow cells of corresponding size or into capsules of corresponding size or that one granulates the substance and then, possibly by adding additional customary process materials, one presses the substance to form tablets.

13. Process according to Claim 12,

characterized in,

that one mixes one or several of the compounds having general formula I with one or several of the following process materials: starch, cellulose, lactose, formalin-casein, modified starch, magnesium, stearate, calcium hydrogen phosphate, highly-dispersed silica gel, talcum, and phenoxyethanol, that one granulates the resultant mixture, possibly with an aqueous solution, that, as component contains gelatins, starch, polyvinylpyrrolidone, vinylpyrrolidone-vinylacetate-copolymerides/ and polyoxyethylenesorbitanmonooleate, that one possibly homogenizes the granular substance with one or several of the above mentioned





process materials and that one presses this mixture to form tablets or that one pours it into capsules, or the tablet or capsules in one dosage unit, in each case contain 10 to 800 mg of compounds having general formula I. /17

14. Process according to one of Claims 12 or 13, characterized in,

that one suspends and homogenizes one or several compounds having general formula I with soy bean lecithin as well as 0.1 to 0.5 parts by weight of phenoxyethanol (related to one part by weight of compounds having formula I) at temperatures of between 33 and 37° C, in melted hard fat, and that one then pours the mixture into hollow cells, where the dosage unit contains 10 to 800 mg of compounds having formula I.

15. Process according to one of Claims 12 or 13, characterized in,

that one homogenizes one or several compounds having general formula I, at a temperature of between 50 and 120° C, possibly in the presence of one or several emulsifiers and/or 0.1 to 0.5 parts by weight of phenoxyethanol (related to 1 part by weight of compounds having formula I) with at least one of the following substances: paraffin, vaseline, aliphatic alcohol with 12 to 25 C-atoms, sorbitanmonopalmitate, aliphatic monocarboxylic acid with 15 to 20 C-atoms, polyoxyethylenepolyol fatty acid ester, and that one emulsifies the homogenized mixture, possibly by



adding one multivalent lower aliphatic alcohol.

16. Process according to one of Claims 12 to 15,

characterized in,

that one dissolves one or several compounds having general formula I, possibly in the presence of 0.1 - 0.5 parts by weight of phenoxyethanol (related to one part by weight of compounds having formula I), as well as possibly in the presence of an emulsifier, at temperatures of between 30 and 100° C, and that one possibly fills the resultant solution up with so much water or vegetable oil that the final solution will contain 0.1 - 0.5% by weight of compounds having formula I.

17. Process according to one of Claims 7 to 16,

characterized in,

that during production, one additionally also employs an alkylglycerin having formula II

II, page 17].

where one of the R<sup>6</sup> and R<sup>7</sup> residues signifies an alkyl group with 2 to 12 C-atoms, while the other residue signifies an H-atom, or a mixture of such alkylglycerines, as well as possibly water, in which connection one uses 1 to 30 of parts by weight of alkylglycerin having formula II or a corresponding alkylglycerin mixture and possibly 1 to 30 parts by weight of water, in each



case related to one part by weight of compounds having formula I.

18. Use of one or several compounds of the general formula I, defined in Claim 1, for the treatment of Protozoa diseases, in particular, Leishmaniasis.

19. Use according to Claim 18,  
characterized in,

that the agent additionally contains one or several  
alkylglycerines of the general formula II, defined in Claim 7.

20. Process for the treatment of Protozoa diseases, /18  
in particular, Leishmaniasis,  
characterized in,

that one administers a medication, according to one of Claims 1  
to 17, in a topical or oral manner.

